

*A szerző tisztelettel ajánlja dolgozatát
Papp Zoltán professzor úrnak 80. születésnapja alkalmából*

COVID-19 primer immunhiányos betegekben

Maródi László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Dermatoonkológiai Klinika,
Primer Immundeficiencia Klinikai Egység és Laboratórium, Budapest

Az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) okozta pandémia súlyos terhet és nagy kihívást jelent a fertőzésekkel szemben általában is fogékony, szerteágazó immunológiai és genetikai hátterű, primer immundeficiens (PID-) betegek számára. Az eddigi megfigyelések arra utalnak, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés és a súlyos COVID-19 mortalitása nem elsősorban az immunológiai alapbetegséggel, hanem sokkal inkább egyéb, a PID talaján megelőzően kialakult (például bronchiectasia, asthma, autoimmun betegség stb.) vagy attól független krónikus társbetegséggel (például diabetes, krónikus szív- és érrendszeri vagy vesebetegség) és szervi károsodással függ össze. A betegek egy kis csoportjában az I. típusú interferon-immunitás zavarát okozhatják génmutációk vagy autoantitestek termelése. A közleményben az eddig közölt adatok alapján beszámolunk a SARS-CoV-2-fertőzés és a COVID-19 lefolyásáról és mortalitásáról PID-betegekben.

Orv Hetil. 2022; 163(5): 166–170.

Kulcsszavak: primer immundefektus, súlyos akut respiratorikus szindróma, koronavírus-2, koronavírus-betegség 2019, I. típusú interferon

COVID-19 in patients with primary immunodeficiency

The pandemic caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) has resulted in tremendous challenges to the management of patients with primary immunodeficiencies (PIDs) representing a wide range of immunological and genetic entities. Preliminary data suggest that patients with PID would be at increased risk of severe disease and mortality from this newly emerged coronavirus. However, morbidity and mortality by SARS-CoV-2 may depend only partly on specific defect of immunity. Most of disease morbidity and mortality has been published to be related to previous damage of organs and tissues that had developed on the bases of PID before contracting SARS-CoV-2 or other, PID-independent disorders. In a small fraction of patients, impaired type I interferon immunity was found to predispose PID patients to severe coronavirus disease. In this review, we provide an update on published data about SARS-CoV-2 infections and COVID-19 in various PIDs.

Keywords: primary immunodeficiency, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, coronavirus disease 2019, type I interferon

Maródi L. [COVID-19 in patients with primary immunodeficiency]. Orv Hetil. 2022; 163(5): 166–170.

(Beérkezett: 2021. augusztus 28.; elfogadva: 2021. szeptember 26.)

Rövidítések

APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia; APS1 = (autoimmune polyendocrine syndrome type 1) 1-es típusú autoimmun poliendokrin szindróma; ARA = autoszomális recesszíven öröklődő agammaglobu-

bulinaemia; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; ELISpot = (enzyme-linked immunospot) enzimhez kapcsolt immunpont; Ig = immunoglobulin; HIgM = X-kromoszómához kötött hiper-IgM; IFN = interferon; IL = interleukin; IRF = IFN-reguláló faktor; IUIS = (International

Union of Immunological Societies) Immunológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; PID = (primary immunodeficiency disorder) primer immunhiányos betegség, veleszületett immunhiány; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; VID = variábilis immundeficiencia; XLA = X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia

A primer immundeficienciák (PID-ek) az immunrendszer jól ismert rendellenességei, amelyek háttérben a rendszer összehangolt működésének különböző zavarai állnak. A jelenleg általánosan elfogadott 10 nagy PID-csoportba több mint 400 betegség tartozik, színes immunológiai és genetikai háttérrel és interdiszciplináris klinikai megjelenéssel [1, 2]. A fertőzések lefolyása és mortalitása különböző PID-ekben különösen értékes információt szolgáltat az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) immunpatológiájáról. Bár az eddig közölt esetek száma viszonylag alacsony, a megfigyelések mégis tanulságosak. Közleményünkben összefoglaljuk a különböző földrajzi régiókból és ismert, mértékadó PID-centrumokból származó, elmúlt másfél évben megjelent adatokat és az azokból levonható következtetéseket a PID-ekre és a SARS-CoV-2-fertőzés immunpatológiájára vonatkozóan.

Kórlefordítás és mortalitás primer immunhiányos betegekben

94 beteg megfigyelésével végzett nemzetközi tanulmány adatai alapján a COVID-19-mortalitás 9,6%-os, és a fokozott kockázat azonos a népességben általában megfigyelt rizikótényezőkkel (diabetes, hypertonia stb.) [3]. A fertőzés fiatalok PID-betegekben gyakoribb és súlyosabb, mint idősebbekben. Az érintettek 30%-ában a megbetegedés enyhe lefolyású. A megfigyelt betegekben 56%-ban antitesthiány, 15%-ban kombinált immundefektus, 7,4%-ban autoinflammációs szindróma, 6,4%-ban phagocytasejt-defektus, 5%-ban a természetes immunitás defektusa és/vagy csontvelőelégtelenség-szindróma állt fenn. Betegség-specifikus fogékonysági és mortalitási összefüggést a tanulmányban nem mutattak ki.

New York City Mount Sinai kórházának nagy immundeficiencia-centrumában hat hónapos időtartam alatt, 2020 első felében, 16 SARS-CoV-2-fertőzött, 2 kivétellel felnőtt korú PID-beteget észleltek [4]. A többségükben variábilis immundeficienciában (VID) szenvedőkön túl 3 beteg esetében X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia (XLA), 1-1 beteg esetében hypogammaglobulinaemia, IgA-IgG2 deficiencia, interferon (IFN)- γ -deficiencia és X-kromoszómához kötött hiper-IgM (HIgM)-szindróma voltak az immunológiai diagnózisok. A betegcsoportban 4 haláleset fordult elő, ami 2,5× gyakoribb volt, mint az adott intézményben az im-

munhiányban nem szenvedők esetében megfigyelt mortalitás. Fontos azonban kiemelni, hogy a meghaltak mindegyikében fennállt a PID következményeként korábban már kialakult szervi károsodás (például bronchiectasia, interstitialis tüdőbetegség, immunthrombocytopeniás purpura, autoimmun haemolyticus anaemia) vagy más, a SARS-CoV-2-fertőzést súlyosbító krónikus társbetegség, például diabetes, coronariabetegség, krónikus vesebetegség. A 25%-os mortalitás vonatkozásában tehát a PID-ekre nézve nem vonhatók le specifikus következtetések. Ennél fontosabb megfigyelés volt, hogy a többnyire antitesthiányban szenvedő PID-betegek nagy részében a laboratóriumi értékek masszív gyulladással válaszra utaltak, sőt néhány beteg esetében jelentős SARS-CoV-2-specifikus ellenanyagválasz is kimutatható volt.

Felnőtt, B-sejt-hiányos PID-betegekben (1 XLA és 1 ARA) a COVID-19 enyhébb tünetekkel járt, és rövidebb lefolyású volt, mint a VID, tehát olyan antitesthiányos PID-betegekben, akiknek a vérében jelen vannak B-sejtek (5 beteg) [5]. Az utóbbi csoportban 3 esetben IL6-ellenes és más gyógyszeres kezelésre és intenzív osztályos felvételre is szükség volt, és 1 beteg meghalt. A két csoportban a szérum-immunglobulinok koncentrációjában nem volt különbség. A szerzők konklúzióját, miszerint a B-sejtek hiánya miatt a fertőzés korai stádiumában enyhébb a SARS-CoV-2 által kiváltott, IL6-függő gyulladással válaszreakció („citokinvihar”), néhány további beteg megfigyelése is alátámasztja. *Soresina és mtsai* 2 XLA-betegben írtak le teljes gyógyulást SARS-CoV-2-fertőzés után annak ellenére, hogy mindkét betegben interstitialis pneumonia is kialakult [6]. Egy 53 éves, VID-ban szenvedő beteg, akiben az alapbetegséggel összefüggő bronchiectasia és autoimmun betegség is fennállt mint kockázati tényező, teljesen felépült a COVID-19-ből [7]. Dán szerzők egy országos felmérés eredményeképpen 11, 22–72 életév közötti, VID-ban szenvedő betegben vizsgálták a SARS-CoV-2-fertőzés lefolyását [8]. Minden beteg részesült rendszeres immunglobulin-pótló kezelésben, és 8 betegben volt kimutatható az alapbetegséggel összefüggő szervkárosodás. 3 fertőzött beteg tünetmentes maradt, 7 beteg enyhe tünetekkel vészelte át a betegséget, és mindössze 1 esetben következett be súlyos légúti betegség, hypoxia, és volt szükség oxigénterápiára, de végül ez a beteg is felépült a fertőzésből.

Izraelben, ahol az általános szűrővizsgálatok és a korán bevezetett és kiterjedt védőoltási gyakorlat példaértékű hatékonyságú volt a koronavírus-járvány két első hulláma idején (2020. februártól, illetve 2020. júniustól), *Marcus és mtsai* 20, SARS-CoV-2-fertőzést akvirált PID-beteget figyeltek meg [9]. A 2020 szeptemberében lezárt tanulmányban 8-an antitesthiány-betegségben (XLA, VID, HIgM), 8-an kombinált immundefektusban szenvedtek, 2 beteget phagocytasejt-defektus, 1-1 beteget pedig autoimmun lymphoproliferatív betegség és 22q11.2-deletiós szindróma miatt gondoztak. 14 beteg

részesült rendszeres, havi immunglobulin-kezelésben. Meglepő módon egyetlen betegben sem fordult elő súlyos fertőzés, és kórházi felvételre sem volt szükség. 7 beteg tünetmentesen vészelte át a fertőzést, amelyet orr- és garatváladék-mintákban, PCR-tesztel igazoltak.

Mexikó négy immundeficiencia-központjának összesített adatai alapján, egyéves megfigyelés során, 31 PID-betegben regisztráltak SARS-CoV-2-fertőzést [10]. A betegek között közel azonos számban voltak gyermekek (>5 élethónap) és felnőttkorúak (<56 életév), és kétharmaduk antitesthiányban szenvedett. A megfertőződött betegek 26%-a intenzív osztályos kezelést igényelt. Többségük azonban ennek ellenére jól tolerálta a fertőzést, s kórházi felvételre és intenzív osztályos kezelésre többnyire gyermekek esetében volt szükség.

Törökország egyik vezető immundeficiencia-központjában, Ankarában, sokirányú elemzést folytattak a PID-betegek SARS-CoV-2-fertőzésének lefolyására és kimenetelére vonatkozóan, 26 betegben [11]. A retrospektív tanulmányban 1–46 éves (köztük 15-en felnőtt korú) betegek adatai szerepelnek. Az immunológiai diagnózisok: kombinált immundeficiencia – 8 beteg; VID – 5 beteg; immundiszreguláció – 4 beteg; agammaglobulinæmia – 4 beteg; egyéb antitest-deficiencia – 4 beteg; congenitalis neutropenia – 1 beteg. 10 beteg igényelt kórházi kezelést, és 2 beteg halt meg. A kórlefordulás súlyossága és a mortalitás szempontjából fontos, hogy 15 betegben volt jelen a PID következtében korábban kialakult szövődmény vagy betegség, elsősorban krónikus légzőszervi károsodás (például bronchiectasia, asthma) vagy autoimmun megbetegedés. A 7,69%-os mortalitás hasonló volt a *Meyts és mtsai* által leírtakhoz [3], de lényegesen alacsonyabb, mint a közelmúltban Angliából (20%) [12] és különösen az Iránból (42,1%) [13] közölt adatok.

A különböző tanulmányokban ismertetett és jelentős eltérést mutató hospitalizációs és mortalitási mutatók magyarázata valószínűleg a vizsgált betegcsoportnak a diagnózis szerinti különböző összetétele, a betegek életkora, a PID következtében kialakult másodlagos szervi károsodások gyakorisága, az adott ellátóhelyen az ellátás színvonala és körülményei és a hozzáférhető gyógyszeres kezelési lehetőségek és terápiás gyakorlat lehetett. Mindezeket a közelmúltban Brazíliából közölt adatok is megerősítik: 121, primer immunhiányos, főként antitesthiányos, 6 hónapos–74 éves korú beteg adatai [14]. A fertőzés 21 betegben tünetmentes, 66 esetben pedig enyhe volt. Súlyos klinikai tünetekkel járó multiszisztémás inflammációs szindróma 1 gyermekben fordult elő. A fertőzések súlyossága nem mutatott jelentős összefüggést a betegek nemével és életkorával. A PID-specifikus és egyéb komorbiditások, főleg légzőszervi és szív-ér rendszeri betegségek azonban ebben a tanulmányban is gyakoribbak voltak a súlyos lefolyású esetekben. 6 betegben volt a fertőzés letális kimenetelű, és az elhunytak között 3 esetben antitesthiány volt a PID oka. A PID típusa és a lefolyás súlyossága között – a komplementdefektusoktól

elteltek, amely PID-csoportban nem fordult elő súlyos lefolyású eset – nem volt összefüggés.

Omán két nagy gyermekimmunológiai centrumának egyikében a pandémia kitörését követően 140 PID-beteg gyermeket figyeltek meg [15]. A betegek diagnózis szerinti összetétele tükrözte az autoszomális recesszív eseteknek az ebben a régióban gyakori vérrokonaságból következően megnövekedett arányát. A vizsgáltak 34,3%-a phagocytasejt-defektusban (IUIS-adat: 10% [1]), 21,4%-a antitesthiány-szindrómában, 15%-a – nagyobb részben csontvelő-transzplantáción átesettek – kombinált immundefektusban, 17,1%-a egyéb, jól definiált PID-szindrómában, 4,3%-a immundiszregulációs szindrómában, 5%-a komplementdefektusban szenvedett, és 2,9%-ukban ismeretlen volt a PID diagnózisa. Az egyéves megfigyelés során COVID-19 miatt kórházi felvételre nem volt szükség, és enyhe COVID-19 is csak a betegek egy kis százalékában fordult elő, akiket járóbeteg-ellátásban kezeltek. Egy XLA-ban szenvedő, intravénás immunglobulin-kezelésben részesülő beteg 3 hónapig ürítette a koronavírus.

Egy 2021. júliusban közölt tanulmányban 21 olaszországi központból 131, SARS-CoV-2-fertőzött PID-beteg (25,1% gyermekkorú és 58,2% felnőtt) vizsgálatát ismertették, egy évig nyomon követve a betegség incidenciáját, lefolyását és kimenetelét [16]. A különböző betegségi paramétereket az olaszországi populáció adataival hasonlították össze. A súlyos COVID-19 a <18 éves csoportban 3,03% volt, és haláleset nem fordult elő, míg a felnőttek (>18 évesek) 15,8%-a fertőződött meg, és a halálesetek aránya 5,1% volt. A fertőzött PID-betegek kumulatív incidenciája 100 000 személyre számítva a PID-regiszterben nyilvántartott betegek száma alapján 4,01% volt, szemben a teljes populációban talált 5,22%-kal. A PID-betegek csoportjában a mortalitás 3,81%, az általános populációban 3,28% volt, ami a korábban közölt adatokhoz viszonyítva lényegesen alacsonyabb [3, 4, 12, 13]. A vizsgálat fontos adata, hogy az ellenanyaghiányos PID-betegek egyharmadában legalább 3 hétig tartó vírusürítést mutattak ki, ami járványtani szempontból is jelentős megfigyelés.

Bastard és mtsai súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek 10,2%-ában találtak olyan IgG-típusú autoantitesteket, amelyek kötődtek a vírusfertőzések leküzdésében fontos szerepet játszó I. típusú IFN-okhoz (elsősorban IFN α és/vagy IFN ω) [17]. Az akut fázisban a betegek mindegyikének szérumában alacsony vagy nem mérhető volt az IFN α koncentrációja. A neutralizáló ellenanyagok *in vitro* gátolták az IFN α SARS-CoV-2-infekciót blokkoló hatását. A tünetmentes SARS-CoV-2-fertőzöttek és az egészséges kontrollok széruma kevesebb mint 1%-ban tartalmazott ilyen ellenanyagokat. Az intrinszik antivirális immunitás gátlása magyarázhatja a COVID-19 súlyos lefolyását azokban, akikben más krónikus betegség nem áll fenn.

Súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek egy másik csoportjában a Toll-like receptor (TLR)-3- és az IFN-

reguláló faktor (IRF)-7-dependens, I. típusú IFN-től függő immunitás genetikai defektusát mutatták ki [18]. 13 különböző locus vizsgálatával a 17–77 éves betegek 3,5%-ában találtak autoszomális recesszív vagy domináns, funkcióvesztő variánsokat. A 23, valamilyen mutációt hordozó beteg közül 10 vizsgált esetben, a COVID-19 akut fázisában, kórosan alacsony volt a szérum-IFN α koncentrációja [18, 19]. A fenti genetikai leletek alapján felmerül, hogy azon PID-betegek, akikben I. típusú IFN-ok elleni antitestek termelődnek, fokozottan érzékenyek lehetnek a SARS-CoV-2-fertőzésre. Az ilyen autoantitestek termelése pathognomicus a veleszületett immunhiányos betegségek egy típusában (az autoimmun polyendocrinopathia 1. típusa, vagy más néven autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia – APECED-szindróma) [20]. Ezen betegek vérében már korai csecsemőkortól kimutathatók az I. típusú IFN-okkal szembeni ellenanyagok [21]. Egy nemzetközi tanulmányban arról számolnak be, hogy 22, gondozott APS1-ben szenvedő beteg közül 19 (87%) súlyos COVID-19 miatt került kórházba, és 15 esetben intenzív osztályos kezelésre, 11 esetben mechanikus lélegeztetésre is szükség volt. Az ilyen betegek korai védőoltása a súlyos COVID-19 megelőzésére az eddigi megfigyelések tükrében különösen indokolt.

Következtetések és megelőzés

A PID-betegek száma világszerte 6 millióra becsülhető, ám a pontos diagnózis a betegek többségénél nem áll rendelkezésre [22]. A nemzetközi publikációs adatbázisban azonban jelenleg kb. 500 beteg adata lelhető fel (a jelen közlemény), akik a pandémia alatt igazoltan fertőződtek SARS-CoV-2-vel. A tanulmányok szerzők, többnyire kisszámúak, nem egységes megközelítéssel foglalják össze a fertőzés fő adatait, és nagyobb részben retrospektívek. Az eddigi vizsgálatok kapcsán fontos utalni arra, hogy a PID-betegekre általában jellemző, fertőzésekkel szembeni fogékonyság ismerete alapján az érintettek védelme és a preventív intézkedések időben és hatékonyan megtörténnek, eredményesebben, mint a populációban általában. Ez módosíthatja az expozíció lehetőségét, és torzíthatja a levonható következtetéseket. A kontaktus és a lehetséges fertőződés elkerülésére a legnagyobb arányt képviselő és rendszeres kezelést kapó antitesthiányos betegek ellátása otthonukban történik, amire a subcutan immunglobulin-adás lehetőséget biztosít. Fontos hangsúlyozni továbbá, hogy a SARS-CoV-2-vel szembeni immunitás csak részben függ a PID-betegek nagy hányadában fennálló adaptív immunválasztól és sokkal inkább a természetes immunitástól, amely a T- és B-sejt-deficiens betegekben nem sérült. A PID-COVID-19 kutatások talán leginkább konzekvens eredménye az eddigiekben, hogy rámutat az I. típusú IFN okozta immunitás jelentőségére a SARS-CoV-2-vel szembeni védekezésben [17–19, 23]. Ennek fontos, ma

még kevésbé ismert és elfogadott jelentősége lehet a súlyos COVID-19-ben szenvedők kezelésében és a sérült IFN-immunitású betegek (például APS1) fertőzéseinek megelőzésében védőoltásokkal.

A PID-betegek színvonalas ellátása nagymértékben függ a folyamatos immunglobulin-pótló kezelés biztosításától, amely a betegek kb. kétharmada számára szükséges. A pandémia és a távolságtartási szigorítások több országban a véradók számának csökkenéséhez vezetett. Ezért korlátozott immunglobulin-ellátás esetén különösen fontos, hogy a PID-betegek elsőbbséget kapjanak, és a kezelést lehetőleg otthonukban, subcutan készítménnyel biztosítsák [24, 25]. A járvány a pszichoszociális ellátásban az eddigieknél is nagyobb feladatot ró a betegképviselőkre, betegszervezetekre, főleg olyan esetekben, amikor a gyógyszerellátásban bármilyen okból fennakadás jelentkezik.

A megelőzésben még nyitott kérdés, hogy a vakcinák alkalmasak-e a csökkent immunválaszkészséggel rendelkező PID-betegek védelmére. Izraelben az országos koronavírus-oltási kampány 2020. decemberben kezdődött, és az egészségügyi dolgozók és az időskorúak mellett prioritást élveztek a veleszületett vagy szerzett krónikus betegségben szenvedők is. Ily módon az első között kaphatott oltást 26 PID-beteg is, ami lehetőséget biztosított a Pfizer-BioNTech COVID-19-vakcina hatékonyságának és biztonságának megfigyeléséhez felnőtt korú PID-betegekben [26]. Két héttel a 2. oltás beadását követően vizsgálták az antinukleokapszid és az anti-SARS-CoV-2-tüskefehérje elleni ellenanyagok szintjét és neutralizáló aktivitását. A sejtes immunválaszt az IL2 és az IFN γ termelése alapján tesztelték, SARS-CoV-2- vagy M-fehérje-stimululálást követően, ELISpot módszerrel. A vizsgáltak többsége (18 beteg) antitesthiányos, 2 beteg kombinált immunhiányos, 6 beteg különböző más, genetikailag diagnosztizált immundefektusban szenvedett, és 22 beteg kapott rendszeres, havi immunglobulin-pótló kezelést. A betegek meghatározó többségében jól mérhető, vakcinaszpecifikus ellenanyagválaszt és S-protein-specifikus sejtes immunválaszt igazoltak. A vizsgálatok jelentőségét aláhúzza, hogy az újonnan kifejlesztett mRNS-vakcina hatékonynak és biztonságosnak bizonyult PID-betegek oltására. Az aktív immunizáció hatékonyságának szakmai megítéléséhez további, a fentihez hasonló vizsgálatok szükségesek. A PID-betegek védelmére fontos lehetőség lenne a passzív immunizálás mono- vagy poliklonális készítményekkel, főként olyan esetekben, amikor az adaptív immundefektus különösen súlyos zavara miatt az aktív immunizálás hatástalan. A pandémia idején különösen fontos tovább folytatni a nemzeti és a globális orvostovábbképző és egészségügyi felvilágosító programokat (például J Project), főként azokban az országokban és régiókban, ahol a diagnosztizált betegek száma alacsony [27]. Ennek orvosszakmai jelentősége nyilvánvaló, a járvány idején azonban epidemiológiai jelentősége is van [16].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 666–679.
- [2] Maródi L. Interdisciplinary immunodeficiency: a novel approach to understanding primary immunodeficiency diseases. [Interdisziplináris immundeficiencia: új szemlélet a primer immunhiány-betegségek értelmezésében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 895–897. [Hungarian]
- [3] Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147: 520–531.
- [4] Ho HE, Mathew S, Peluso MJ, et al. Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9: 490–493.e2.
- [5] Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID 19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 211–213. e4.
- [6] Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31: 565–569.
- [7] Fill L, Hadney L, Graven K, et al. The clinical observation of a patients with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125: 112–114.
- [8] Drabe CH, Hansen AE, Rasmussen LD, et al. Low morbidity in Danish patients with common variable immunodeficiency disorder infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Infect Dis (Lond).* 2021; 53: 953–958.
- [9] Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, et al. Minor clinical impact of COVID-19 pandemic on patients with primary immunodeficiency in Israel. *Front Immunol.* 2021; 11: 614086.
- [10] Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, O’Farrill-Romanillos PM, et al. COVID-19 in the context of inborn errors of immunity: a case series of 31 patients from Mexico. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 1463–1478.
- [11] Esenboga S, Ocak M, Akarsu A, et al. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 1515–1522.
- [12] Shields AM, Burns SO, Savic S, et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147: 870–875. e1.
- [13] Delavari S, Abolhassani H, Abolneshadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 345–355.
- [14] Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, et al. Outcome of SARS-CoV-2 infection in 121 patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 1479–1489.
- [15] Al Yazidi LS, Al Rawahi H, Al Busaidi I. COVID-19 and primary immunodeficiency: one-year experience. *J Paediatr Child Health.* 2021; 57: 594.
- [16] Milito C, Lougaris V, Giardino G, et al. Clinical outcome, incidence, and SARS-CoV-2 infection-fatality rates in Italian patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9: 2904–2906. e2.
- [17] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370: eabd4585.
- [18] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370: eabd4570.
- [19] Lévy R, Bastard P, Lanternier F, et al. Correction to: IFN- α 2a therapy in two patients with inborn errors of TLR3 and IRF3 infected with SARS-CoV-2. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 28. [Erratum: *J Clin Immunol.* 2021; 41: 26–27.]
- [20] Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4389–4397.
- [21] Tóth B, Wolff AS, Halász Z, et al. Novel sequence variation of AIRE and detection of interferon-omega antibodies in early infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72: 641–647.
- [22] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33: 1–7.
- [23] Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med.* 2021; 218: e20210554.
- [24] Quinti I, Mezzaroma I, Milito C. Clinical management of patients with primary immunodeficiencies during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17: 163–168.
- [25] Plasma Protein Therapeutics Association. New coronavirus (SARS-CoV-2) and the safety margins of plasma protein therapies. Available from: <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies2020> [accessed: Sept 25, 2021].
- [26] Hagin D, Freund T, Navon M, et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148: 739–749.
- [27] Maródi L. J Project study group. Fifteen years of the J project. *J Clin Immunol.* 2019; 39: 363–369.

(Maródi László dr.,
Budapest, Mária u. 39.;1085
e-mail: edamarodi@gmail.com)

Jelenlegi munkahely: St. Giles Laboratory of Human
Genetics of Infectious Diseases,
The Rockefeller University, New York, NY.
e-mail: Lmarodi@rockefeller.edu)